

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Rec'd PCT/PTO 16 DEC 2004 (Article 36 et règle 70 du PCT)

REC'D 13 OCT 2004

WIPO PCT

Référence du dossier du déposant ou du mandataire	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire International (formulaire PCT/PEA/416)	
Demande internationale No. PCT/FR 03/01842	Date du dépôt international (jour/mois/année) 17.06.2003	Date de priorité (jour/mois/année) 17.06.2002
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB G01N33/574		
Déposant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire International, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 9 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

- ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- I ☒ Base de l'opinion
- II ☐ Priorité
- III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon la règle 66.2(a)(ii) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12.01.2004	Date d'achèvement du présent rapport 11.10.2004
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Pellegrini, P N° de téléphone +49 89 2399-3929 

Demande internationale n° PCT/FR 03/01842

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)) :

Description, Pages

1-26 telles qu'initialement déposées

Revendications, No.:

1-23 telles qu'initialement déposées

Dessins, Feuilles

17-77 telles qu'initialement déposées

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: _____, qui est:

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, nos :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01842

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport.)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

☐ l'ensemble de la demande internationale,

☒ les revendications nos 4 (partiellement)

parce que :

☐ la demande internationale, ou les revendications nos en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :

☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :

☒ les revendications, ou les revendications nos 4 en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.

☐ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications nos en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif :

☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration
Nouveauté

Oui: Revendications 1-13,18,23

Non: Revendications 14-17,19-22

Activité inventive

Oui: Revendications 4

Possibilité d'application industrielle

Non: Revendications 1-3,5-23

Oui: Revendications 1-23

Non: Revendications

2. Citations et explications

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n°

PCT/FR 03/01842

voir feuille séparée

Concernant le point III

Absence de formulation quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La revendication 4 manque de fondement en ce qui concerne les gènes Bcl-2 et cytochrome c. La demande ne décrit aucune corrélation entre la résistance à l'oxaliplatine et des altérations de ces gènes. En outre, l'existence d'une telle corrélation est en contradiction avec le document D3, dans lequel il est explicitement déclaré que l'expression du gène Bcl-2 ne change pas dans les cellules résistantes et sensible à l'oxaliplatine (voir page 235, colonne gauche, alinéa 1). Le gène du cytochrome c n'est pas mentionné dans ce document, mais il s'agit d'un gène qui n'est pas impliqué dans l'apoptose (mitochondriale ou non mitochondriale).

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Il est fait référence aux documents suivants:

D1: Arango et al. "Gene interaction determining sensitivity to oxaliplatin, a chemotherapeutic agent for colon cancer patients" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH Vol.43, mars 2002, page 457.

D2: MACPHERSON JANET ET AL: 'Prior antisense mediated Bcl-xl downregulation in colon cancer cells switches the chemotherapy response from growth arrest to apoptosis, and enhances oxaliplatin cytotoxicity.' PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, vol.43, mars 2002, pages 407-408.

D3: GOURDIER ISABELLE ET AL: 'Drug specific resistance to oxaliplatin is associated with apoptosis defect in a cellular model of colon carcinoma.' FEBS LETTERS, vol. 529, no. 2-3, 9 octobre 2002, pages 232-236.

2. L'objet des revendications 1-13 est nouveau (Art.33(2) PCT): l'état de la technique antérieure ne décrit pas un procédé pour la détection *in vitro* de la résistance des

cellules cancéreuses à un traitement à l'oxaliplatine comprenant la mesure de l'apoptose mitochondriale des cellules cancéreuses traitées ou la détection d'une mutation indicatrice d'une apoptose mitochondriale déficiente.

3. L'objet de la revendication indépendante 1 n'est pas inventif (Art.33(3) PCT).
 - a. D1, qui représente l'état de la technique le plus proche, examine le mécanisme de la résistance des cellules cancéreuses à l'oxaliplatine et identifie un ensemble de gènes impliqués dans la résistance, parmi lesquels le gène apoptotique p53 qui présente des mutations dans les cellules résistantes. D1 décrit donc une corrélation entre la résistance à l'oxaliplatine et la présence de mutations dans les gènes impliqués dans l'apoptose. En outre, l'oxaliplatine est décrite comme une substance dont l'effet apoptotique sur les cellules cancéreuses est dérivé de sa capacité à détruire le potentiel de la membrane mitochondriale et donc de provoquer l'apoptose mitochondriale. D1 suggère donc, bien qu'il ne le décrit pas, une corrélation entre la résistance à l'oxaliplatine et l'apoptose mitochondriale. Puisque le procédé de détection de la revendication 1 se base sur une telle corrélation, ce procédé est donc évident pour l'homme du métier et en conséquence non inventif.
- 3.1. Les revendications dépendantes 2, 3, 5, 6 et 8-10 ne semblent pas contenir de caractéristiques supplémentaires qui satisfassent aux exigences de l'activité inventive, parce que toutes les caractéristiques de ces revendications sont conventionnelles dans le domaine technique considéré et appartiennent à l'activité de routine de l'homme du métier (voir par exemple D1).
- 3.2. L'objet de la revendication dépendante 4, avec la limitation discuté dessus (voir point III), est inventif, parce que l'état de la technique antérieure ne suggère pas une corrélation entre la résistance à l'oxaliplatine et une altération du gène Bax.
- 3.3. L'objet de la revendication 7 n'est pas inventif (Art.33(3) PCT). La revendication ne précise pas quelle mutation est indicatrice d'une apoptose mitochondriale déficiente. Le procédé revendiqué n'est donc pas bien défini, et la présence d'une activité inventive ne peut pas être acceptée. En outre, la corrélation entre la résistance à l'oxaliplatine et l'apoptose mitochondriale est suggérée par D1 (voir dessus, point 3.a). Toutefois, après l'entrée dans la phase régionale européenne, une revendication limitée à la détection d'une mutation dans une région du gène Bax contenant une série de 8 déoxyguanines serait considérée inventive, parce

que une corrélation entre la résistance à l'oxaliplatine et la présence de mutations dans le gène Bax n'est pas suggérée par l'état de la technique antérieure.

4. L'objet de la revendication 13 n'est pas inventif (Art.33(3) PCT). Le procédé de sélection défini par cette revendication est en fait évident pour l'homme du métier parce que la corrélation entre la résistance des cellules cancéreuses à l'oxaliplatine et l'apoptose mitochondriale est suggérée par D1 (voir dessus, point 3.a).
5. L'objet des revendications 14-17 n'est pas nouveau (Art.33(2) PCT).
 - a. D2 décrit une augmentation de l'efficacité *in vitro* de l'oxaliplatine en présence d'un agent "antisense" contre la protéine Bcl-xl. Bcl-xl est une protéine anti-apoptotique appartenant à la classe Bcl-2, c'est-à-dire à une classe de protéines impliquées dans l'apoptose mitochondriale (voir par exemple la revendication 4 de la présente demande). Un agent "antisense" contre cette protéine est donc un agent stimulateur de l'apoptose mitochondriale.
- 5.1. L'objet de la revendication 18 est au contraire nouveau (Art.33(2) PCT). Les agents anti-résistance capables de stimuler l'apoptose mitochondriale mentionnés dans la revendication ne sont pas décrit par D2.
6. L'objet de la revendication 18 n'est pas inventif (Art.33(3) PCT). Les agents cités dans la revendication sont des agents conventionnels pour la stimulation de l'apoptose mitochondriale; leur emploi en combinaison avec l'oxaliplatine serait donc évident pour l'homme du métier qui a connaissance de l'enseignement de D2.
7. L'objet de la revendication 19 est simplement un kit comprenant un compartiment et donc il n'est pas nouveau (Art.33(2) PCT).
8. L'objet des revendications 20-22 n'est pas nouveau (Art.33(2) PCT). En ce qui concerne la cellule HCT116/S, la priorité de la présente demande n'est pas valide, parce que cette cellule n'est pas décrite dans le document de priorité. D3, publié après la date de priorité mais avant la date de dépôt, fait partie de l'état de la technique antérieure. D3 décrit la cellule HCT116/S sensible à l'oxaliplatine, et son utilisation dans l'étude de la résistance à l'oxaliplatine et des gènes d'apoptose mitochondriale impliqués.

- 8.1. L'objet de la revendication 23 est au contraire nouveau, parce que D3 ne décrit pas l'utilisation de la cellule HCT116/S pour la sélection d'un composé capable de stimuler l'apoptose mitochondriale, ledit composé étant destiné à être associé à un agent anti-cancéreux pour lequel ladite cellule est résistante.
9. L'objet de la revendication 23 n'est pas inventif (Art.33(3) PCT), parce que D3 décrit l'emploi de la cellule HCT116/S dans l'étude de la résistance à l'oxaliplatine et des gènes d'apoptose mitochondriale impliqués. Il serait donc évident pour l'homme du métier d'employer cette cellule pour la sélection d'un composé capable de stimuler l'apoptose mitochondriale d'une cellule cancéreuse.
10. La présente demande ne remplit pas les conditions des Art.5 et 6 PCT. La demande fournit fondement seulement pour l'emploi de la cellule HCT116/S, sensible à l'oxaliplatine, dans l'étude des mécanismes de résistance à cette substance. Il n'y a aucune évidence que cette cellule puisse être employée pour la sélection d'un composé destiné à être associé à un agent anti-cancéreux différent de l'oxaliplatine. Il y a donc des raisons valides pour douter qu'il soit possible employer la cellule HCT116/S sur toute l'ampleur de la revendication 23 (Art.5 et 6 PCT). Donc, dans l'entrée de la demande dans la phase régionale, la revendication 23 doit être limitée à un agent anti-cancéreux qui est l'oxaliplatine.
11. Il faut également noter que:
- a. La revendication 1 devrait spécifier que la présence d'une résistance à l'oxaliplatine est corrélée à une apoptose mitochondriale déficiente (Art.6 PCT).
 - b. L'expression "au moins un gène d'apoptose" (revendication 13, passage b)) est vague et doit être substituée avec l'expression "au moins un gène d'apoptose mitochondriale" (Art.6 PCT).
 - c. La revendication 19 n'est pas claire (Art.6 PCT), parce qu'elle définit simplement un kit comprenant un compartiment. Toutes les caractéristiques techniques de l'invention sont absents de cette revendication.
12. Contrairement à ce qu'exige la règle 5.1 a) ii) PCT, la description n'indique pas l'état de la technique antérieure pertinent exposé dans les documents D1-D3 et ne cite pas ces documents.

RAPPORT D'EXAMEN

Demande internationale n° PCT/FR 03/01842

PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPAREE

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☒ OTHER: SPOTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.